

Analjezik Alımı Sonrası Akut Tübülointerstisyel Nefrit: Dört Olgu Sunumu

Acute Tubulointerstitial Nephritis: Presentation of Four Cases

ÖZ

Analjezik-antipiretik ilaçlardan nonsteroid antiinflamatuvar ilaçlar ve parasetamol (asetaminofen), günlük pratikte güvenli olduğu düşünülen, özellikle çocuklarda ağrı ve ateş kontrolünde sık kullanılan ilaçlardır.

2009-2011 yılları arasında akut böbrek yetmezliği saptanan ve analjezik-antipiretik ilaç kullanım öyküsü olan dört hastanın özellikleri incelendi. Hastalardan ikisi flurbiprofen diğer ikisi parasetamol kullanmıştı. Dört olgunun daha önce bilinen bir hastalığı ve başka ilaç kullanım öyküsü yoktu. Analjezik kullanımı ile hastaneye başvuru arasında geçen süre 3-20 gün arasında idi. Tüm olgulara böbrek biyopsisi yapıldı ve histopatolojik olarak interstisyel inflamasyon gösterildi. Üç olgu intravenöz hidrasyon ile, bir hasta ise steroid ile tedavi edildi. Tedavi ile böbrek fonksiyonları 4-9 gün içinde normale döndü. Proteinürisi olan üç hastanın ikisinde proteinüri düzeldi.

Analjezik-antipiretik ilaçlara sekonder akut böbrek yetmezliği ve tübülointerstisyel nefrit gelişimi kısa süreli kullanımlarda da görülebilir; bu yüzden hastaların oral sıvı alımları sorgulanmalı ve böbrek fonksiyonları yakın takip edilmelidir.

ANAHTAR SÖZCÜKLER: Nonsteroidal antiinflamatuvar ilaç, Parasetamol, Akut böbrek yetmezliği, Flurbiprofen, İnterstisyel inflamasyon

ABSTRACT

Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and paracetamol (acetaminophen) which are analgesic-antipyretic drugs are thought to be safe and are most commonly used in children to control pain and fever.

We retrospectively analysed the clinical and laboratory characteristics of four patients who were admitted between 2009-2011 and diagnosed as acute renal failure with a history of analgesic-antipyretic drugs usage. Two of them used flurbiprofen and the other two paracetamol. None of them had any chronic disease. The time between medication and admission to hospital was 3-20 days. Renal biopsy was performed in all patients showing tubulointerstitial inflammation. One patient was given corticosteroid therapy and the other three were treated with hydration only. Renal function tests became normal in 4-9 days. Two of three patients who had proteinuria at admission had normal urinalysis at discharge.

KEY WORDS: Nonsteroidal anti-inflammatory drug, Paracetamol, Acute renal failure, Flurbiprofen, Interstitial inflammation

GİRİŞ

Analjezik-antipiretik ilaçlardan non-steroidal anti-inflamatuvar ilaçlar (NSAİİ) ve parasetamol (asetaminofen) çocuklarda sıklıkla kullanılmaktadır. NSAİİ kullananların %1-5 kadarında akut böbrek yetmezliği (ABY), interstisyel nefrit, hipertansiyon,

hiperkalemi, hiponatremi ve hipernatremi gibi yan etkiler görülebilmektedir (1). Sağlıklı çocukların ise büyük çoğunluğu, NSAİİ alımını yan etki gelişmeden tolere edebilmektedir (2).

Analjezik-antipiretik ilaç alımına sekonder gelişen böbrek hastalıkları literatürde

Arife USLU GÖKCEOĞLU¹
Çağla Serpil DOĞAN¹
Elif ÇOMAK¹
Bahar AKKAYA²
Mustafa KOYUN¹
Sema AKMAN¹

- 1 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı, Antalya, Türkiye
- 2 Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi, Patoloji Anabilim Dalı, Antalya, Türkiye

Geliş Tarihi : 13.01.2012

Kabul Tarihi: 09.10.2012

Yazışma Adresi:
Arife USLU GÖKCEOĞLU
Akdeniz Üniversitesi Tıp Fakültesi,
Pediatrik Nefroloji Bilim Dalı,
Antalya, Türkiye
Tel : 0 242 249 65 23
E-posta : arifeuslu2001@yahoo.com

sıklıkla bildirilmektedir. Tedavi dozunda alınan parasetamol ve flurbiprofen alımı sonrası gelişen renal bozukluklar ise literatürde sınırlı sayıdadır (3-6).

Bu yazıda ABY saptanan ve analjezik kullanım öyküsü olan, böbrek biyopsisinde tübülointerstisyel nefrit (TİN) gösterilmiş dört hasta sunulmaktadır.

OLGU SUNUMU

2009-2011 yılları arasında hastanemiz Çocuk Acil Servisi'ne başvuran, tedavi dozunda flurbiprofen ve parasetamol kullanım öyküsü olan ve böbrek biyopsilerinde TİN saptanan, 12-17 yaş arasındaki dört olgunun bilgileri dosyalarından retrospektif olarak incelendi.

Olguların başvurudaki klinik ve demografik özellikleri Tablo I'de özetlenmektedir. Hiçbir hastanın eşlik eden kronik hastalık ve kronik ilaç kullanım öyküsü yoktu. Tüm hastaların oral sıvı alımlarının iyi olmaması dikkat çekici idi. Daha önceki serum kreatinin değerleri bilinmiyordu. Hiçbir hastada dehidratasyon bulgusu yoktu. Olguların hiçbirinde anemi, trombositopeni, hemoliz bulgusu saptanmadı. Hiçbir hastada oligüri tanımlanmıyordu ve izlem süresince de gelişmedi. Hastaların serum kreatinin ve idrar bulguları kaydedildi. Hastaların öngörülen glomerül filtrasyon hızları (eGFR) revize Schwartz yöntemi ile hesaplandı (7).

Tüm hastalara yatırılarak renal ultrasonografi ve böbrek biyopsisi yapıldı. Hastaların böbrek biyopsileri tek bir patoloj tarafından değerlendirildi. Örneklerin histopatolojik incelemelerinde ışık mikroskopisinde interstisyel inflamasyon ve tübüler değişiklikler görüldü; immüno Floresan incelemeleri negatif bulundu. Bu değişiklikler TİN olarak değerlendirildi (Şekil 1,2).

İlk olgu, yan ağrısı, ateş, kusma ile başvuran 17 yaşında kız hastaydı. Başvurudan üç gün önce iki doz 200mg flurbiprofen almıştı. Serum kreatininini 1,36 mg/dl, eGFR 48ml/dak/1,73m² ve idrarda 2(+) protein saptandı. C3 düzeyi normal, ANA(-),

AntiDNA (-) saptandı. Kantitatif idrar proteini 351 mg/gün (8,4 mg/m²/saat) idi. Renal ultrasonografide böbrek boyutlarında artış, parankim ekosunda bilateral grade 1-2 artış bulundu. Dört gün süresince 2000 cc/m²/gün intravenöz hidrasyona rağmen düzelme olmaması nedeniyle böbrek biyopsisi yapıldı (Şekil 1). Renal biyopside hafif derecede interstisyel inflamasyon, lenfosit infiltrasyonu, hafif derecede tübüler atrofi ve immüno Floresan inceleme negatif bulundu. Hidrasyon tedavisine yanıt alınmadığı için verilen intravenöz metilprednisolon (30 mg/kg/doz, 1 doz) tedavisinden 24 saat sonra serum kreatininini azalmaya başladı. Yatışının dokuzuncu gününde olgunun serum kreatininini 0,81 mg/dl ve eGFR 81ml/dak/1,73m² olarak saptandı ve proteiniüri yoktu.

İkinci olgu, yan ağrısı ile başvuran 15 yaşında kız hastaydı. Başvurudan yedi gün önce başağrısı nedeniyle 100 mg tek doz flurbiprofen kullanmış ve iki gün önce dört-beş defa kusması olmuştu. Eşlik eden kusmayı açıklayacak enfeksiyon gibi başka bir neden yoktu. Serum kreatininini 2,56 mg/dl ve eGFR 25 ml/dak/1,73m² saptandı; proteinürisi yoktu. Renal ultrasonografi normaldi. Renal biyopside hafif derecede interstisyel inflamasyon, lenfosit infiltrasyonu, hafif derecede interstisyel fibrozis ve immüno Floresan inceleme negatif bulundu. 2000 cc/m²/gün hidrasyon verildikten dört gün sonra serum kreatininini 0,88 mg/dl 'ye dek azaldı.

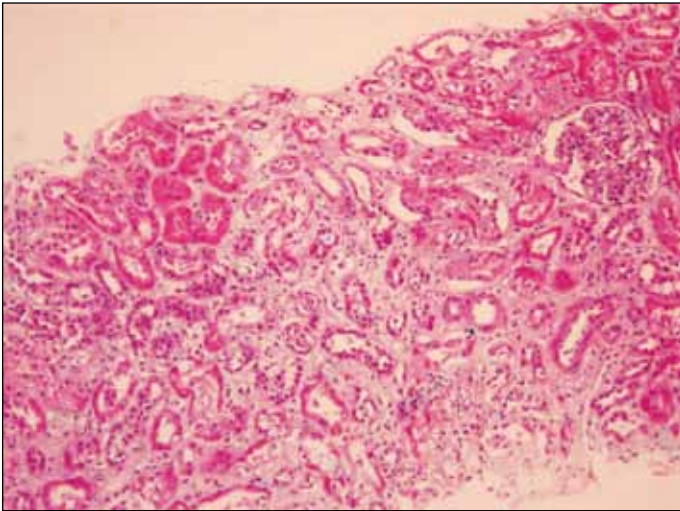
Üçüncü olgu, üç gündür ateş, bulantı ve kusma ile dış merkezde değerlendirilen, üst solunum yolu enfeksiyonu nedeni ile oral sefiksime ve parasetamol kullanan 12 yaşında kız hastaydı. Yan ağrısı ile başvuran olgu üç gündür 1 gr/gün dozunda parasetamol kullanmaktaydı. Serum kreatininini 1,3 mg/dl, eGFR 50ml/dak/1,73m² idi; idrarda 2(+) protein ve serum C3 düzeyi normal bulundu. Renal ultrasonografide böbrek boyutlarında artış ve grade 2 parankim eko artışı saptandı. Serum kreatininini 3,43 mg/dl'ye artması ve eGFR 19 ml/dak/1,73m² olması nedeni ile böbrek biyopsisi yapıldı (Şekil 2). Renal biyopside orta derecede interstisyel inflamasyon, lenfosit infiltrasyonu, orta derecede interstisyel fibrozis, tübüler nekroz bulguları, hafif

Tablo I: Hastaların demografik ve klinik özellikleri.

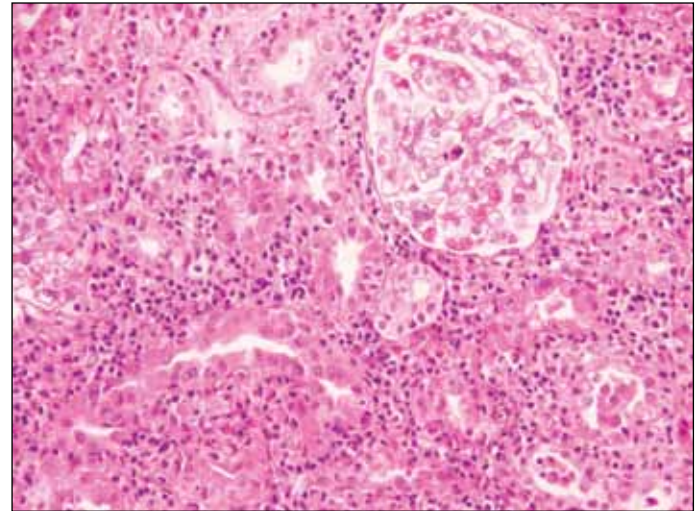
Bulgular	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Yaş/Cinsiyet	17/Kız	15/Kız	12/Kız	15/Kız
Kullandığı ilaç İlaç dozu / süre	Flurbiprofen 200mg/ iki doz	Flurbiprofen 100mg/ tek doz	Parasetamol 1gr/ gün/3 gün	Parasetamol 20 gün / düzensiz
İlaç alımı ile böbrek yetmezliği arasındaki süre	3 gün	7 gün	3 gün	20 gün
Başvuru şikayeti	Yan ağrısı, Kusma	Yan ağrısı, Kusma	Yan ağrısı, Kusma	Halsizlik, kusma, karın ağrısı
Analjezik kullanma nedeni	Karın ağrısı	Dismenore	Karın ağrısı	Karın ağrısı

Tablo II: Olguların laboratuvar özellikleri.

	Olgu 1	Olgu 2	Olgu 3	Olgu 4
Serum kreatinin (mg/dl) (başvuru)	1,36	2,56	1,3	1,63
eGFR(ml/dak/1,73m ²)	48	25	49	40
Serum kreatinin(mg/dl) (en yüksek)	2,52	2,56	3,43	1,63
eGFR(ml/dak/1,73m ²)	26	25	18	40
Serum kreatinin(mg/dl) (çıkış değeri)	0,81	0,88	0,78	0,59
eGFR(ml/dak/1,73m ²)	81	75	82	112
Başvurudan sonra serum kreatinin normale dönme süresi (gün)	9	4	9	7
Tam idrar incelemesi (protein)	2(+)	(-)	2(+)	Eser
İdrar mikroskopisi	2-3 lökosit	1-2 eritrosit 3-4 lökosit 4-5 epitel	1-2 eritrosit 3-4 epitel	1-2 eritrosit 3-4 lökosit 3-4 epitel
24 sa idrar prt (mg/gün)	351	-	264	-
Spot idrar protein/ kreatinin (mg/mg)	-	-	-	0,55
Tedavi	İntravenöz steroid ve hidrasyon	Hidrasyon	Hidrasyon	Hidrasyon



Şekil 1: İlk olgunun ışık mikroskobisi görüntüsü: Kesitte tübülointerstisyel alanda hafif derecede fibrozis ve tübüler atrofi izlenmektedir. (Hematoksilen-Eozin boyası, X 10 büyütme)



Şekil 2: Dördüncü olgunun ışık mikroskobisi görüntüsü: Kesitte tübülointerstisyel alanda orta derecede mononükleer hücre artışı ve interstisyel fibrozis izlenmektedir. (Hematoksilen-Eozin boyası, X 20 büyütme)

tübüler atrofi ve immüno Floresan inceleme negatif bulundu. Hidrasyon ile serum kreatinin değeri dokuz gün sonra 0,78 mg/dl'ye geriledi. Ondört aylık takibi sonrasında idrar proteini 264 mg/gün (7 mg/m²/saat) düzeyinde devam etmektedir.

Dördüncü olgu ise, 3 haftadır aralıklı kusma ve halsizlik yakınması olan 15 yaşında kız hastaydı. 20 gün önce dış merkezde

sistit nedeni ile adını bilmedikleri bir antibiyotik tedavisi almıştı. Aralıklı olarak karın ağrısı nedeni ile parasetamol kullanmıştı. Serum kreatinini 1,63 mg/dl, eGFR 40 ml/dak/1,73m² ve idrarda 3(+) glukoz ile eser düzeyde protein saptandı. Plazma C3 düzeyi normal, spot idrar protein/ kreatinin oranı 0,55 mg/mg olarak bulundu. Renal ultrasonografide bilateral grade1 ekojenite artışı

saptandı. Renal biyopside orta derecede interstisyel inflamasyon, lenfosit ve eosinofil infiltrasyonu, orta derecede interstisyel fibrozis, tübüler atrofi bulguları ve immünofloresan inceleme negatif bulundu. 2000 cc/m²/gün hidrasyon uygulandı ve serum kreatinini yedi gün sonra 0,59 mg/dl'ye geriledi; proteinüri de kayboldu.

TARTIŞMA

Bu yazıda daha önce bilinen böbrek yetmezliği olmayan, analjezik tedavi aldıktan sonra ABY gelişen ve histopatolojik olarak TİN varlığı gösterilmiş dört olgunun özellikleri bildirilmiştir. Tüm olgular kısa süreli ve tedavi dozunda analjezik kullanmıştı. Literatürde, volüm eksikliği olan sağlıklı bireylerde NSAİİ kullanımının ABY'ye yol açtığı gösterilmiştir (1-3). Yetişkinlerde dolaşan etkili plazma hacmi çocuklara göre daha düşük olduğu için TİN gelişme riski daha yüksek olduğu bildirilmektedir (8).

Normal fizyolojik koşullarda renal kan akımı prostaglandin (PG) sentezine bağımlı değildir. NSAİİ, PG salınımını engellemekte ve renal kan akımını azaltmaktadır (9). Önceden var olan böbrek yetmezliği (GFR<60ml/dak), dehidratasyon, konjestif kalp yetmezliği, siroz, karaciğer disfonksiyonu, tuz kısıtlı diyet alanlar, anjiyotensin dönüştürücü enzim inhibitörü(ACEİ) ve/veya anjiyotensin reseptör blokleri, siklosporin, diüretik kullanan ve yaşlı hastalar NSAİİ kullanırken ABY açısından risklidir (10). Sunulan dört olgunun daha önce bilinen kronik hastalığı yoktu; fizik muayenede dehidratasyon bulgusu saptanmamıştı. Flurbiprofen, NSAİİ'ın propiyonik asit içeren alt grubundadır ve nefrotoksik yan etkisi ön plana çıkmaktadır (11). Parasetamol metabolizması, CYP450 enzimleri aracılığı ile olmakta ve oluşan reaktif metabolitler glutatyon ile indirgenerek idrarla atılmaktadır. Özellikle yüksek doz parasetamol alımı sonrası oluşan reaktif metabolitlerin düzeyi artar, doku hasarı ve organ yetmezliği gelişebilir (12,13).

İlaçla ilişkili böbrek yetmezliğinin genellikle hematüri, ateş, döküntü ve artralji gibi allerjik bulgularla birlikte olduğu düşünülmekteyken, NSAİİ'a sekonder gelişen TİN tablosunda ise allerjik reaksiyonun sistemik bulguları gözlenmez (14).

Patolojik bir tanımlama olan TİN, 19. yüzyılın sonlarında Councilman (15) tarafından ilk defa difteri ve kızıldan ölen çocuklarda tanımlanmıştır. ABY kliniği ile birlikte biyopside renal interstisyumda akut inflamatuvar infiltrat ile karakterizedir (16).

Literatürde flurbiprofen kullanımına sekonder ABY olguları sınırlıdır. Vakaların biri ACEİ ile birlikte flurbiprofen kullanımı sonrasında ABY gelişen 77 yaşında bir hastadır(4). Diğer vaka ise; romatoid artrit tanısı ile izlenen ve renal biyopsisinde interstisyel nefrit gelişimi gösterilen 43 yaşında bir hastadır; bu hastada ilaç kesiminin ardından steroid tedavisi verilmiş ancak kronik böbrek yetmezliği gelişmiştir (5). Bir diğeri ise enalapril, furosemid ve flurbiprofeni birlikte kullanan bir hastada ABY

gelişimini bildiren bir vaka sunumudur (6). Burada sunulan olguların literatürdeki vakalardan farkı, hastaların çocuk yaş grubunda olması ve flurbiprofeni kısa süreli, düşük dozda kullanmasıdır.

Literatürde parasetamol alımı sonrası gelişen ABY gelişen vakalardan biri, yüksek doz parasetamol ve akut alkol intoksikasyonu nedeni ile başvuran, serum kreatinin değeri 5.5 mg/dl saptanan, hidrasyon ile serum kreatinin değeri 1 mg/dl'ye gerileyen 17 yaşında bir hastadır (12). Bir diğer vaka ise 39 yaşında parasetamol ile birlikte amoksisilin, guanfazin, belladonna, psödoefedrin ve fenobarbital kullanmış olan ve ABY saptanan bir hastadır (17). Ayrıca, yüksek doz parasetamol alımı sonrasında hepatotoksiste gelişen 302 olgunun 239'unda ABY saptandığı bildirilmiştir (13). Literatürden farklı olarak burada sunulan iki olgu parasetamolü tedavi dozunda ve kısa süreli kullanmıştı. Ancak parasetamol kullanmış olan her iki olgunun öyküsünde enfeksiyon ve parasetamol ile birlikte antibiyotik kullanımı da vardı. Bu olgularda ABY gelişimine her iki neden de katkıda bulunmuş olabilir.

TİN'e neden olan ilacın kesilmesi, destek tedavisi, iyi beslenme, kan basıncı kontrolü, endike durumlarda diyaliz ve prednizon tedavisi önerilmektedir (16). Hidrasyonun yeterli düzeyde sağlanması, elektrolit imbalansının düzeltilmesi, ateş veya sistemik semptomlara yönelik yaklaşımlar, döküntünün semptomatik iyileştirilmesi, nefrotoksik ve renal kan akımını azaltan ilaçlardan kaçınılması, verilen ilaçların renal fonksiyonlara göre ayarlanması gerekmektedir. TİN tedavisinde steroid kullanımının etkinliğini gösteren randomize bir çalışma yoktur. (18). Az vaka ile yapılan bazı çalışmalarda hızlı bir şekilde diürez sağladığı, klinik iyileşme gösterdiği ve steroid tedavisi ile ilk 72 saat içinde normal böbrek fonksiyonlarına geri döndüğü gösterilmiştir (19).Tanı aldıktan sonra ilk yedi gün içinde steroid tedavisi önerilmektedir. Tedavide gecikme olursa, özellikle renal fibrozis geliştikten sonra etkinliği yoktur (20). Bizim olguların üçünde hidrasyon ile, birinde ise steroid tedavisi ile tamamen düzelmeye görülmüştür.

Sonuç olarak, analjezik-antipiretik ilaçların yan etki olarak ABY'ye yol açabileceği unutulmamalı ve böbrek fonksiyonları yakın takip edilmelidir. Özellikle hastaların oral alımları iyi sorgulanmalı, fizik muayenede hidrasyon durumları değerlendirilmeli, kusma ve ishal gibi hidrasyon bozukluğu olduğu durumlarda böbrek yetmezliği açısından değerlendirilmelidir. Hidrasyon durumu bozuk olan hastalara NSAİİ verilmemelidir. NSAİİ verilen hastalara da oral sıvı alımının önemi vurgulanmalıdır. Daha önce bilinen böbrek yetmezliği olan hastalara mümkün olduğu kadar NSAİİ grubu ilaçlar reçete edilmemelidir. Histopatolojik olarak TİN gösterilmiş hastalara ise NSAİİ kullanımı önerilmemektedir. Parasetamol daha güvenilir olarak değerlendirilse de yan etkileri açısından dikkatli olunmalıdır.

KAYNAKLAR

1. Whelton A, Hamilton CW: Non-steroidal anti-inflammatory drugs: Effects on kidney function. *J Clin Pharmacol* 1991; 31:588-598
2. John CM, Shukla R, Jones CA: Using NSAID in volume depleted children can precipitate acute renal failure. *Arch Dis Child* 2007; 92: 524-526
3. Onay OS, Erçoban HS, Bayrakçı US, Melek E, Cengiz N, Baskin E: Acute, reversible nonoliguric renal failure in two children associated with analgesic -antipyretic drugs. *Pediatric Emergency Care* 2009; 25 (4): 263-266
4. Banal F, Lecoules S, Carmoi T, Thomas L, Bonnefoy S, Bechade D, Desrame J, Algayres JP: Acute renal insufficiency after flurbiprofen treatment in a patient treated with angiotensin converting enzyme inhibitor. *Rev Med Interne* 2008; 29 (7): 593-595
5. Tazoe N, Ikezaki N, Ito J, Kuwahara K, Hara M, Nakayama M, Sato T: A case of acute interstitial nephritis induced by flurbiprofen. *Jpn J Med* 1987; 26(2): 230-233
6. Demontis R, Coevoet B, Guellal A, Fournier A: Acute renal insufficiency caused by observed a combination of enalapril, furosemide and flurbiprofen in a patient with retroperitoneal fibrosis. *Ann Urol* 1987; 21(5): 346-349
7. Schwartz GJ, Muñoz A, Schneider MF, Mak RH, Kaskel F, Warady BA, Furth SL: New equations to estimate GFR in children with CKD. *J Am Soc Nephrol* 2009; 20 (3): 629-637
8. Krause I, Cleper R, Einstein B, Davidovitis M : Acute renal failure, associated with non-steroidal anti-inflammatory drugs in healthy children. *Pediatr Nephrol* 2005; 20: 1295-1298
9. Batlouni M: Nonsteroidal antiinflammatory drugs: Cardiovascular, cerebrovascular and renal effects. *Arq Bras Cardiol* 2010; 94 (4): 556-563
10. Whelton A: Nephrotoxicity of nonsteroidal antiinflammatory drugs: physiologic foundations and clinical implications. *Am J Med* 1999; 106 (5): 13-24
11. Davies NM: Clinical pharmacokinetics of flurbiprofen and its enantiomers. *Clin Pharmacokinet* 1995; 28 (2): 100-114
12. Fruchter LL, Alexopoulou I, Lau KK: Acute interstitial nephritis with acetaminophen and alcohol intoxication. *Ital J Pediatr* 2011, 37: 17
13. O'Riordan A, Brummell Z, Sizer E, Auzinger G, Heaton N, O'Grady JG, Bernal W, Hendry BM, Wendon JA: Acute kidney injury in patients admitted to a liver intensive therapy unit with paracetamol -induced hepatotoxicity. *Nephrol Dial Transplant* 2011; 26: 3501-3508
14. Handa SP: Drug-induced acute interstitial nephritis: Report of 10 cases. *CMAJ* 1986; 135: 1278-1281
15. Councilman WT: Acute interstitial nephritis. *J Exp Med* 1898; 3 (4-5): 393-420
16. Dhillon S, Higgins RM: Interstitial nephritis. *Postgrad Med* 1997; 73: 151-155
17. Blakely P, McDonald BR: Acute Renal Failure due to Acetaminophen Ingestion: A case report and review of the literature. *J Am Soc Nephrol* 1995; 6 (1): 48-53
18. Oymak O: Akut interstisyel nefrit. *Turk Neph Dial Transpl* 2006; 15 (1): 38-42
19. Kodner CM, Kudrimoti A: Diagnosis and management of acute interstitial nephritis. *Am Fam Physician* 2003; 67 (12): 2527-2534
20. Praga M, Gonzales E: Acute interstitial Nephritis. *Kidney Int* 2010; 77 (11): 956-961